

令和5年度 学内研究助成金 研究報告書

| | | |
|----------|---|--------------------------------------|
| 研究種目 | <input type="checkbox"/> 奨励研究助成金 | <input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金 |
| | <input type="checkbox"/> 21世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金) | <input type="checkbox"/> 国際共同研究推進助成金 |
| | <input checked="" type="checkbox"/> 一般研究助成 | <input type="checkbox"/> |
| 研究課題名 | 糖尿病患者における感染症予防法の開発に向けた基礎的検討 | |
| 研究者所属・氏名 | 研究代表者：医学部薬理学教室 西中 崇 共同研究者：医学部薬理学教室 高橋 英夫 医学部薬理学教室 和氣 秀徳 医学部薬理学教室 ハティポール オメル ファルク | |

1. 研究目的・内容

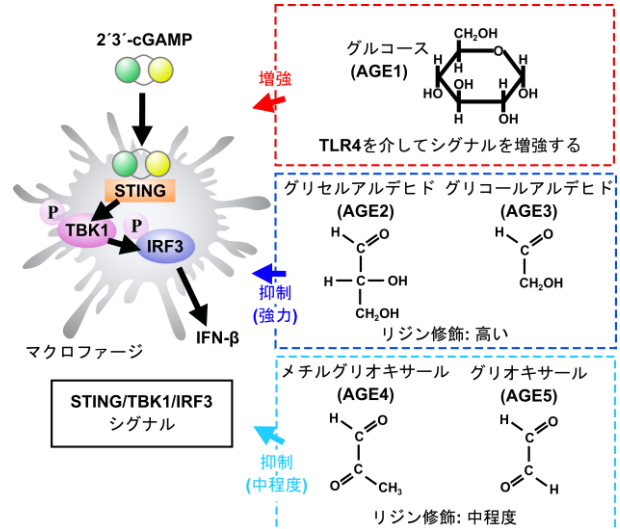
糖尿病患者では免疫システムの異常が認められ、感染症になりやすく、重症化するリスクが高い。慢性的な高血糖条件下、生体内に蓄積する終末糖化産物(advanced glycation end products, AGEs)が免疫応答に関わる STING シグナルを低下させることを見出した。本研究ではこれまでの成果を発展させ、様々な種類の AGEs の作用を比較することにより STING シグナルを低下させる AGEs の化学的性質を解析して、AGEs を標的とした免疫系を是正する手段の確立を目指す。

2. 研究経過及び成果

ヒト血清アルブミンと各種カルボニル化合物(グルコース、グリセルアルデヒド、グルコールアルデヒド、メチルグリオキサール、グリオキサール)を 37°C でインキュベートすることで異なる種類の AGEs を調製した。グルコース由来の AGEs は toll-like receptor 4 を介して STING シグナルを増強した。一方、その他のカルボニル化合物を用いて調製した AGEs は、いずれも STING シグナルを抑制した。STING シグナルに対する AGEs の抑制作用の強度は、各 AGEs のヒト血清アルブミンのリジン残基の修飾割合と関連が認められた。すなわち、アルブミンのリジン残基が高い修飾を受けている AGEs は、STING シグナルに対して強力な抑制作用を示した。アルブミンのリジン残基の修飾割合は、AGEs 調製時のカルボニル化合物の種類と濃度に依存していた。グリセルアルデヒド、グリコールアルデヒドから調製した AGEs にはアルブミン同士が架橋形成することで凝集体を形成し、その結果として異なる分子サイズの画分が含まれていた。遠心式限外ろ過フィルターユニットを用いて異なる分子サイズの AGEs を分取して STING シグナルに対する影響を解析したところ、いずれのサイズの AGEs も STING シグナルの抑制作用を示した。

以上の結果より、カルボニル化合物の種類や濃度に起因する AGEs の種類は、免疫応答を担う STING シグナルに対して異なる調節作用を示す可能性がある(右図)。STING シグナルの抑制作用に関して、各種カルボニル化合物によるタンパク質のリジン残基の修飾割合は、抑制作用の強度と相関が認められた。一方、AGEs 調製時に産生される凝集体は STING シグナルの調節には直接関与しないことが示唆された。

本研究成果は、AGEs の化学的特性と免疫応答に関わる細胞内シグナルの関係に新たな知見を提供するものであり、特に AGEs 産生の原料となるカルボニル化合物の種類と濃度の調節が免疫応答の制御に関わる可能性を示唆する。



3. 本研究と関連した今後の研究計画

AGEs による STING 抑制機序として、リジン残基の修飾割合が抑制作用と相関することから、スカベンジャー受容体の関与が示唆される。以前の検討においても、スカベンジャー受容体である CD36 の関与を示唆する結果を得ており、今後は受容体の下流シグナル等の解析を進めて治療薬候補物質を探索したい。

また、本研究で得られた AGEs 産生の原料であるカルボニル化合物に関する知見を広げるために、カルボニル化合物の長期的な投与が解析できる *in vivo* 実験を計画している。実験動物に対して各種カルボニル化合物を投与して生体内の AGEs 産生を増やし、起炎物質処置後の免疫応答の変化を解析する。

さらに、本研究で解析した STING シグナルは感染症のみならず老化に伴う機能障害の根底をなす慢性炎症との関連が示唆されている。AGEs は老化に伴い生体内に蓄積することから、老化現象における AGEs と STING シグナルの関係についても解析を進めていく。

4. 成果の発表等

| 発表機関名 | 種類(著書・雑誌・口頭) | 発表年月日(予定を含む) |
|---|--------------|--------------|
| Archives of Biochemistry and Biophysics | 雑誌 | 2023年12月 |
| 第145回日本薬理学会近畿部会 | 口頭 | 2024年7月(予定) |
| 第97回日本薬理学会 | 口頭 | 2023年12月 |
| 第143回日本薬理学会近畿部会 | 口頭 | 2023年6月 |